



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Rúpus: Como e quando diagnosticar?

Daniela Alexandra da Costa Duarte

JUNHO'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Rúpus - Como e quando diagnosticar?

Daniela Alexandra da Costa Duarte

Orientado por:

Dra. Ana Paula Vilas

JUNHO'2019

Resumo

Introdução: O rúpus é um síndrome pouco frequente no qual os doentes têm manifestações de Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) e de Artrite Reumatóide (AR), tendo sido discutido se corresponde a um verdadeiro overlap destas duas doenças, se representa um subgrupo de doentes com LES com poliartrite erosiva ou se é uma entidade própria.

Casos clínicos: São descritos 2 casos clínicos de rúpus, em mulheres de 30 e 57 anos, respetivamente. À data do diagnóstico, ambas apresentavam critérios diagnósticos de LES e AR. Ambas aparentavam ter pouco tempo de doença e nenhuma apresentava erosões ósseas. Conseguiu-se remissão completa do quadro no 1º caso após a introdução do metotrexato e parcial significativa no 2º caso apenas com hidroxicloroquina, estando o metotrexato a ser considerado. Em termos prognósticos, a 1ª doente terá pior prognóstico, visto ter mais critérios de classificação de LES.

Discussão: No rúpus, as manifestações de LES e de AR podem distanciar no tempo, obrigando a considerar a hipótese de que uma revisão nos critérios diagnósticos desta síndrome pode resultar no diagnóstico dum maior número de casos, bem como no diagnóstico mais precoce. Um maior número de casos identificados pode resultar num melhor conhecimento da doença e em estabelecimento de protocolos terapêuticos bem fundamentados. O fármaco de eleição no rúpus é o metotrexato, segundo a maioria dos autores, embora estejam descritos doentes tratados com outros fármacos, com boa resposta. Nos casos apresentados, uma doente apenas conseguiu remissão completa após a introdução do metotrexato; a outra doente conseguiu uma remissão parcial muito significativa apenas com a hidroxicloroquina.

Conclusões: O rúpus é uma doença que cursa com manifestações de LES e AR. Apesar de pouco frequente, é importante reconhecê-la pois isso pode ter implicações terapêuticas e, não menos importante, pode ter benefícios no impacto psicológico do diagnóstico.

Palavras-chave: Rúpus; Lúpus Eritematoso Sistémico; Artrite Reumatóide; Diagnóstico.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Abstract

Introduction: Rhupus is an uncommon syndrome in which patients have manifestations of both, systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). The debate remains on whether it's a true overlap of these two diseases, whether it represents a subgroup of SLE patients with erosive polyarthritis or if it is an entity of its own.

Clinical cases: We report two clinical cases of rhupus, the first of a 30-year-old woman and the second of a 57-year-old woman. At the time of diagnosis, both had classification criteria of SLE and RA. Both appeared to have the disease for a short time and none had bone erosions. The first patient achieved complete remission with methotrexate. The second achieved a significant response with hydroxychloroquine alone. Concerning the prognosis, the first patient has more SLE classification criteria and therefore a worse prognosis.

Discussion: In Rhupus there may exist significant time lapses between SLE and RA manifestations. It therefore seems reasonable to consider reviewing the diagnostic criteria of rhupus, which may result in the diagnosis of a greater number of cases, as well as in the earlier diagnosis of the disease. The identification of more rhupus patients may result in a better knowledge of the disease and in the establishment of therapeutic protocols. According to most authors, the drug of choice for rhupus is methotrexate, however, there are patients treated with other drugs who also have a favourable outcome. In the presented cases, one patient achieved full remission with methotrexate and the other a very significant response with hydroxychloroquine alone.

Conclusions: Rhupus is a disease that presents with SLE and RA manifestations. Although uncommon, it is important to recognize it early on, since this may have therapeutic implications and, not least important, it may have benefits in terms of the psychological impact of the diagnosis.

Key words: Rhupus; Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis; Diagnosis.

The final work expresses the opinion of the author and not of the Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

Lista de abreviaturas:

ACR - American College of Rheumatology

ANA - Anticorpos anti-nucleares

Anti-CCP - Anti-péptido cíclico citrulinado

Anti-dsDNA - Anti-double-stranded DNA

Anti-LA/SSB - Anti-Sjögren's Syndrome type B

Anti-RA33 - Anticorpo anti proteína A2 do Complexo Heterogéneo de Ribonucleoproteína Nuclear

Anti-RNP - Anti-ribonucleoproteína

Anti-Ro/SSA - Anti-Sjögren's-Syndrome-related Antigen A

Anti-Sm - Anti-Smith

AR - Artrite Reumatóide

DMARD - Disease-modifying antirheumatic drugs

EC - Epítomos compartilhados

EULAR - European League Against Rheumatism

Hb - Hemoglobina

LES - Lúpus Eritematoso Sistémico

MHC - Major histocompatibility complex

PCR - Proteína C reativa

SLICC - Systemic Lupus International Collaborating Clinic

UMA - Unidades maço-ano

VS - Velocidade de sedimentação

Índice:

Resumo	4
Abstract.....	5
Lista de abreviaturas	6
Introdução.....	8
Caso Clínico 1	9
Caso Clínico 2	11
Discussão e Revisão Bibliográfica	13
Epidemiologia	13
Considerações genéticas	14
Patogénese	15
Manifestações clínicas	16
Diagnóstico	17
Achados laboratoriais	19
Achados imagiológicos.....	21
Tratamento	23
Prognóstico	24
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Bibliografia	27

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Artrite Reumatóide (AR) são doenças autoimunes com diferentes manifestações clínicas e serológicas que afetam vários órgãos e sistemas. O termo rúpus é usado para descrever doentes que apresentam, simultaneamente, clínica de AR e LES.

Em 1960, Toone et al.(1) fizeram as primeiras observações clínicas que permitiriam identificar esta entidade. O termo rúpus, contudo, surgiu pela primeira vez em 1971, sendo utilizado para descrever doentes com LES com uma forma rara de poliartrite erosiva e deformante que se assemelha à AR(2). Tem sido considerado por alguns autores como um síndrome caracterizado pela associação de LES, poliartrite erosiva, deformante e simétrica, e auto-anticorpos altamente específicos, como o anti-dsDNA e o anti-CCP(3,4).

Se o rúpus representa uma sobreposição de AR e LES, um subgrupo de doentes com LES com uma afeção articular intensa ou uma entidade completamente distinta, continua ainda em debate. No entanto, existe evidência a favor de rúpus como uma verdadeira síndrome de sobreposição(5).

De acordo com a literatura, no entanto, podem mediar anos entre o diagnóstico das duas doenças, LES e AR, sendo que na maioria dos casos, primeiro é diagnosticada AR e só depois LES(3).

Esta doença está descrita como sendo pouco frequente, com uma prevalência que varia entre 0,01-2%(6,7). É possível, no entanto, que ao classificar como rúpus apenas os doentes com critérios diagnósticos de LES e de AR, se esteja a infra-diagnosticar o rúpus. Coloca-se assim a questão se não seria útil rever os critérios diagnósticos de rúpus.

Este trabalho final de mestrado pretende chamar a atenção para esta doença pouco frequente. São descritos dois casos clínicos de rúpus e é feita uma revisão das suas características clínicas, serológicas e imagiológicas.

Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino, de 30 anos, leucodérmica, casada, com 3 filhos, desempregada do ramo da hotelaria. Sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo. Com hábitos toxifílicos de drogas brancas até 2 anos antes da nossa avaliação e desde então mantendo consumo de cannabis; fumadora de 16 UMA; sem hábitos alcoólicos.

Referenciada à Consulta de Doenças Autoimunes por quadro com 3 meses de evolução de astenia, anorexia, perda ponderal (perdeu um total de 6Kg, correspondendo a 13% do peso corporal), febre (temperatura axilar de $\pm 39^{\circ}\text{C}$) e hipersudorese vespertina diária, mialgias e episódios recorrentes de lipotímia sem perda de consciência, náuseas e vômitos alimentares. Nos punhos notou ainda o aparecimento de nódulos subcutâneos justa-articulares. Da revisão de sistemas apuraram-se também, aftose oral recorrente (mais de 3 episódios/ano), maior queda de cabelo a nível do couro cabeludo, xeroftalmia, artrites das articulações metacarpo-falângicas dos 1º e 3º dedos da mão direita e do 2º dedo da mão esquerda, com rigidez matinal com duração inferior a 1 hora, artralrias dos punhos, cotovelos, ombros e joelhos e fenómeno de Raynaud trifásico das mãos.



Figura 1. Artrite das pequenas articulações das mãos.

Foi considerada a hipótese diagnóstica de lúpus eritematoso sistémico, pois preenchia alguns critérios diagnósticos (3 critérios clínicos do SLICC de 2012: aftose oral recorrente, alopecia, artralgia/artrites de pequenas articulações). Ponderou-se ainda a hipótese de artrite reumatóide, atendendo ao envolvimento das grandes articulações e ao aparecimentos dos nódulos subcutâneos. Efetuou a seguinte investigação etiológica:

- Avaliação laboratorial, com hemograma normal (Hb 12.9g/dL, leucócitos 5050/mm³, linfócitos 1840/mm³, plaquetas 275000/mm³), PCR de 1,13mg/dL (N<0.5), VS de 27mm/1^ah (N<19), ANA positivo até à diluição de 1/640 (padrão mosqueado), anti-dsDNA 43,8UI/mL (N<20), anti-SSA 1354UQ (<20), C3 77mg/dL (VR 90-180), C4 18mg/dL (VR 10-40), CH50 39,2U/mL (VR 41-95), FR 55,6UI/ml (VR<14), anti-CCP 327U/mL (VR<20), anticoagulante lúpico positivo, anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína I negativos.
- Radiografia das mãos, que não evidenciou erosões articulares. (Fig.2).



Figura 2- Radiografia ântero-posterior das mãos.

Concluiu-se assim pelo diagnóstico de LES (de acordo com os critérios SLICC de 2012: 3 critérios clínicos: alopecia, úlceras orais e artrites das pequenas articulações; 4 critérios imunológicos: ANA positivo, anti-dsDNA positivo, anticoagulante lúpico positivo e hipocomplementémia). Também preenchia, no entanto, critérios de artrite reumatóide (*score* 9, segundo os critérios de classificação da AR de 2010 da ACR/EULAR: envolvimento articular de >10 articulações = 5 pontos; FR 55,6UI/ml e anti-CCP 327U/mL = 2 pontos; PCR 1,13mg/dL e VS 27mm/1^ah = 1 ponto; duração dos sintomas superior a 6 semanas = 1 ponto). Assumiu-se assim o diagnóstico definitivo de rúpus (*overlap* de LES e AR). Iniciou prednisolona na dose de ½ mg/Kg/dia, hidroxicloroquina 400mg/dia e Anti-Inflamatório Não Esteróide (AINE), com remissão parcial do quadro, mantendo-se muito queixosa. Iniciou metotrexato, seguindo-se remissão completa do quadro.

Caso Clínico 2

Doente do sexo feminino, 57 anos, leucodérmica, casada, médica. Dos antecedentes pessoais a destacar fenómeno de Raynaud desde os 20 anos e ainda, tiroidite autoimune, hipercolesterolemia e hipertensão arterial diagnosticadas cerca de 1 ano antes da nossa avaliação. Sabia além disso ter leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) por períodos. Sem antecedentes familiares de relevo. Sem hábitos tabágicos, alcoólicos ou toxicofílicos.

Recorreu à Consulta de Doenças Autoimunes por quadro com alguns anos de evolução de artralguas dos punhos de carácter misto, que cediam parcialmente ao paracetamol e etoricoxib. As queixas álgicas agravaram no último ano, passando a condicionar alguma limitação funcional.

Colocada a hipótese diagnóstica de artrite reumatoide, efetuou a seguinte investigação etiológica:

- Avaliação laboratorial, da qual se destacam hemograma normal (Hb 13.4g/dL, leucócitos $4100/\text{mm}^3$, plaquetas $266000/\text{mm}^3$), PCR 5.6mg/dL ($N<0.5$), VS 8mm/1^{ah} ($N<19$), FR 11,7UI/ml ($VR<14$), anti-CCP 39,9U/mL ($VR<20$), anti-dsDNA 62,6UI/mL ($N<20$), C3 98mg/dL (VR 90-180), C4 17mg/dL (VR 10-40), CH50 62.8U/mL (VR 41-95), anticoagulante lúpico positivo, anticardiolipina 113,1UQ ($N<20$) e anti- β_2 glicoproteína I 169,8UQ ($N<20$).
- Radiografia das mãos, que não revelou erosões articulares.
- Ecografia dos punhos, que evidenciou sinovite com espessamento sinovial, sem erosões.
- Capilaroscopia ungueal, que mostrou densidade capilar mantida e distribuição capilar homogénea e regular, presença de dilatações capilares segmentares acentuadas 1 por dedo em 2/8 dedos, dilatações moderadas em 2 dedos, dilatações mínimas em 4 dedos, escassas tortuosidades capilares, predominantemente cruzados (não patológico) e uma única hemorragia capilar isolada, pericapilar, no 4º dedo da mão direita; sem megacapilares, neoangiogénese ou áreas avasculares. Conclusão: o padrão capilaroscópico é sugestivo de fenómeno de Raynaud secundário a doença do tecido conjuntivo, não cumprindo critérios para padrão esclerodérmico.

Concluiu-se assim pelo diagnóstico de artrite reumatóide (*score* 6, segundo os critérios de classificação da AR de 2010 da ACR/EULAR: envolvimento articular de 2 pequenas articulações = 2 pontos; FR negativo e anti-CCP fracamente positivo = 2 pontos; PCR positiva e VS normal = 1 ponto; duração dos sintomas superior a 6 semanas = 1 ponto). Para além disso, a doente preenchia critérios diagnósticos de LES, de acordo com os critérios SLICC de 2012 (2 critérios clínicos, artrites das pequenas articulações e leucopenia, mais 2 critérios imunológicos, anti-dsDNA positivo e anticorpos antifosfolípidos positivos - anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti- β 2 glicoproteína I positivos). Assumiu-se, então o diagnóstico definitivo de rúpus (overlap de LES e AR). Assumiu-se ainda que o fenómeno de Raynaud foi inicialmente idiopático, sendo agora secundário, em contexto de rúpus. Enquanto prosseguia a marcha diagnóstica, iniciou naproxeno (inicialmente 500mg 2id, depois em SOS) e hidroxicloroquina 400mg, com remissão clínica quase completa (passou a referir moimha ocasional a nível dos punhos). Foi proposto iniciar metotrexato, mas a doente tem-se mostrado relutante a esta escalada terapêutica. Ficou decidida a repetição da ecografia dos punhos, ficando protelada a escalada terapêutica.

Discussão e Revisão Bibliográfica

Epidemiologia

A AR tem uma prevalência no mundo de aproximadamente 0,5-1% da população adulta(8) e o LES tem uma prevalência de 6,5-27,7/100.000(9). Os síndromes de sobreposição são considerados raros, sendo que a prevalência do síndrome de rúpus varia entre 0,01-2%(6,7).

Tem maior incidência no sexo feminino podendo, no entanto, aparecer no sexo masculino(10). A idade média de surgimento desta patologia é aos 28,8 anos, com duração média de 19,7 anos(11), mas pode variar entre os 22 e os 86 anos(12). No entanto, pode também surgir em crianças(13).

Neste trabalho são descritos os casos clínicos de duas mulheres, uma com 30 anos e outra com 57 anos, sendo que a primeira teve início dos sintomas aos 30 anos, enquanto que a segunda doente teve um início de sintomas mais tardio, não sendo possível determinar com exatidão a idade de início dos sintomas.

Em relação à manifestação inicial da doença existem discrepâncias. De acordo com a maioria dos autores, primeiro surgem as manifestações de AR e posteriormente as de LES, podendo em alguns casos as manifestações de AR e LES surgir simultaneamente. Mais raramente, as manifestações de LES podem ser as primeiras a surgir(3). Todavia, com base num artigo de Tani et al.(11), que avaliou 103 doentes com LES, 10 deles com critérios de rúpus, 50% dos doentes iniciaram manifestações de LES, sendo que os restantes iniciaram manifestações de AR ou de LES e AR simultaneamente (30% e 20%, respetivamente).

O intervalo de tempo entre o aparecimento das manifestações de AR e LES nos doentes com AR no início foi de aproximadamente, 4 a 7 anos(3,14), enquanto que nos doentes com LES no início o intervalo é de aproximadamente 4 anos(15).

Nos casos clínicos descritos ambas as doentes foram diagnosticadas com AR e LES simultaneamente, sendo difícil apurar se os sintomas de cada patologia surgiram simultaneamente, ou se surgiram primeiramente sintomas de uma determinada patologia e só depois da outra.

Considerações genéticas

Pouco se sabe sobre a etiologia do rúpus, embora a sobreposição clínica e serológica dos sintomas indique um contexto de imunidade partilhada. Tanto o LES como a AR são doenças autoimunes com um *drive* inflamatório e forte determinação genética. Estudos com gémeos homozigóticos e *clustering* entre parentes de 1º grau indicam a importância da genética na patogénese destas doenças(16,17).

A AR está geneticamente associada a alelos localizados no complexo principal de histocompatibilidade (MHC), principalmente à variação alélica no gene HLA-DRB1, que codifica a cadeia β da molécula do MHC de classe II. Estes alelos compartilham a mesma sequência de aminoácidos (arginina-alanina-alanina) nas posições 72-74 da cadeia β do HLA-DR(18), que em conjunto se denominam “epítomos compartilhados” (EC), e se ligam preferencialmente a péptidos que contêm aminoácidos citrulinados não standard (arginina deiminada). A dose-efeito dos EC sobre a produção de anticorpos anti-CCP na AR está descrita, mas pensa-se que a associação entre os EC e a doença erosiva seja um efeito indireto mediado pelos anticorpos contra diferentes proteínas citrulinadas(19). Tal como na AR, 67% dos doentes com LES com erosões *major* têm alelos dos EC, em contraste com 22% com artrite não erosiva(5). Para além disso, a presença de 2 cópias do EC aumenta 8 vezes o risco de artrite erosiva nos doentes com LES(20). Portanto, existem evidências recentes que apoiam a hipótese que a resposta dos anticorpos anti-CCP e, provavelmente todo o metabolismo anormal da citrulina, desempenha um papel patogénico direto no desenvolvimento de uma artrite grave e erosiva(5).

Os genes PDCD1, PTPN22, STAT4, TNFAIP3, FCRL3, FCGR2A, PRDM1, IRF5, PXX, BLK e UBE212 estão associados simultaneamente à AR e ao LES(21,22). Estes genes estão envolvidos na resposta imune, nomeadamente na maturação e diferenciação de células dendríticas e na sinalização CTLA4 nos linfócitos T citotóxicos(22). Está ainda descrito que variantes do gene TAP2*0201 (presentes na RA e LES) e TNF-308A na mesma região cromossómica aumentam a suscetibilidade de doenças autoimunes como a AR e LES(23).

Os alelos HLA-DR1, HLA-DR2, HLA-DR4 e HLA-DR6 estão associados aos doentes com rúpus. Comparando com a AR e o LES isoladamente, o alelo HLA-DR1 apresenta uma frequência aumentada no rúpus em comparação com os doentes com AR(3).

Patogénese

A capacidade do sistema imunitário de distinguir entre antígenos do próprio (*self*) e aqueles que não são do próprio (*non-self*), denomina-se auto-tolerância, sendo mantida pelas células B e T imunocompetentes. Uma falha neste mecanismo pode induzir uma resposta autoimune, que pode progredir para uma doença autoimune, como a AR e o LES.

Apesar da patogénese do rúpus não ser ainda bem conhecida, parece claro que a produção de auto-anticorpos desempenha um papel importante na patogénese desta patologia.

Os linfócitos B têm um papel importante na patogénese da AR e do LES através da produção de auto-anticorpos, apresentação de antígenos aos linfócitos T e produção de citocinas e a depleção de linfócitos B têm tido sucesso no tratamento destas doenças(24).

Na AR a resposta inflamatória é Th1 mediada, enquanto que o LES está associada a resposta inflamatória Th2 mediada(25). Um desequilíbrio nas células T reguladoras (T-reg) e Th-17 também foi implicado na fisiopatologia de ambas as doenças, com conexões claras com a AR, no entanto com resultados contraditórios para o LES(26). As células $CD4^+CD28^{null}$ são um subtipo de linfócitos T CD4, que não expressa a molécula de superfície CD28, e estão aumentadas nos doentes com rúpus, sendo que neste caso estão polarizadas para um fenótipo Th1, enquanto que no LES com artrite não erosiva estão parcialmente polarizadas para Th2(27).

Como consequência do fenótipo Th1, as células $CD4^+CD28^{null}$ produzem uma grande quantidade de IFN- γ , IL-2 e perforina(28). O IFN- γ leva à ativação de macrófagos e, consequentemente à secreção de metaloproteínases da matriz, que desempenham um papel importante na degradação de colagénio e outros componentes da matriz extracelular, incluindo a destruição óssea, contribuindo para a doença deformativa(29).

Citocinas pró-inflamatórias como IL-10, IL-12, IL-17 e IL-18 também contribuem para a progressão da AR e de LES(30).

Acredita-se que as propriedades imuno-reguladoras das hormonas sexuais, como os estrogénios e, consequentemente as condições fisiológicas em que estão alteradas, como a gravidez, pós-parto e menopausa, influenciam as manifestações clínicas dos

doentes com rúpus, sendo que níveis elevados de estrogénios favorecem o LES, enquanto que níveis baixos favorecem a AR(31).

Manifestações clínicas

O envolvimento articular no LES pode dividir-se em artralguas, artrites não deformantes e artrites deformantes tipo Jaccoud (não se observam erosões ósseas no raio X) ou tipo rúpus (em que se observam erosões ósseas no raio X). O tipo de afeção articular mais comum no LES são as artralguas, podendo surgir quadros oligo ou poliarticulares persistentes, no entanto em apenas 1% dos casos surge artrite erosiva que é indistinguível da AR(32). Já a AR caracteriza-se por uma poliartrite progressiva e erosiva com alterações radiográficas, no entanto ambas as doenças apresentam um envolvimento simétrico das pequenas e médias articulações(33).

O rúpus caracteriza-se por uma poliartrite simétrica e erosiva, acompanhada por sinais e sintomas de LES e presença de anticorpos com alta especificidade(3), sendo os sintomas de AR mais frequentes, principalmente a poliartrite erosiva e nódulos reumatóides, enquanto que as manifestações de LES são geralmente menos comuns, como a fotossensibilidade, o rash malar, a alopecia e os sintomas constitucionais(34,35).

Os doentes com rúpus têm maior incidência de poliartrite simétrica, principalmente das mãos, em comparação com os doentes com LES e artrite não erosiva(12). O edema articular, rigidez matinal e deformidade articular pode associar-se a nódulos reumatóides, defendendo alguns reumatologistas que a presença destes nódulos em doentes com LES é um fator de risco para rúpus(36).

Nos casos descritos, apesar de nenhuma das doentes apresentar erosões articulares, ambas apresentavam poliartrite simétrica de pequenas articulações com mais de 6 semanas de evolução, associada a rigidez matinal e tumefação simétrica persistente. Segundo Li et al.(12) quando existe um quadro de tumefação simétrica múltipla e persistente, especialmente nas mãos, associada a rigidez matinal de longa-duração, deve ser considerado o diagnóstico de rúpus, mesmo que não estejam presentes erosões articulares.

No exame físico, a maioria dos doentes apresenta envolvimento articular ativo com sensibilidade e/ou derrame clinicamente detetáveis em pelo menos 1 das 44

articulações examinadas. As articulações mais frequentemente afetadas são as articulações das mãos e punhos(11).

Numa série de casos de rúpus foi descrito que 87,5% dos doentes apresentavam deformidades em pescoço de cisne e desvio cubital não erosivo, características que são típicas do LES(4).

Comparando com os doentes com LES, os doentes com rúpus têm um significativo menor envolvimento renal, não havendo diferenças no envolvimento neuropsiquiátrico, cutâneo, hematológico ou na serosite(11), no entanto Fernández et al.(4) observaram manifestações clássicas de síndrome do pulmão encolhido, esclerose lúpóide, vasculite e glomerulonefrite nos doentes com rúpus. Simón e o seu grupo(3) referiram que os títulos altos de fator reumatóide poderiam funcionar como elementos protetores contra o dano de órgãos, o que explica a baixa prevalência de dano renal nos doentes com rúpus. Para além disso, os doentes com rúpus têm atividade de doença menor em comparação com os doentes com LES(12).

Diagnóstico

Sendo o rúpus um síndrome de sobreposição entre LES e AR, podemos considerar esta doença quando são preenchidos os critérios diagnósticos de ambas as patologias.

O LES é uma doença autoimune do tecido conjuntivo, que se caracteriza pelo envolvimento de múltiplos sistemas. Para o seu diagnóstico, segundo os critérios da Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC) (Tabela 1), são necessários pelo menos quatro critérios, com pelo menos um na categoria clínica e um na categoria imunológica, documentados em qualquer período. A presença de múltiplos anticorpos num indivíduo sem sintomas clínicos não deve ser considerado o diagnóstico de LES, no entanto este apresenta maior risco para o seu desenvolvimento(37).

Tabela 1 - Critérios da Systemic Lupus International Collaborating Clinics para o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico

Manifestações clínicas	Manifestações imunológicas
Pele LE cutâneo subagudo, agudo LE cutâneo crônico	ANA > valor negativo de referência
Úlceras orais	Anti-dsDNA
Alopécia	Anti-Sm
Sinovite	Ac-antifosfolípidos
Renal Prot/Cr $\geq 0,5$ Cilindros hemáticos Biópsia	Complemento sérico baixo
Neurológicas Convulsões, psicose, mononeurite, mielite, neuropatias periférica ou craniana, estado confusional agudo	Teste de Coombs direto positivo
Anemia hemolítica	
Leucopénia (<4000) ou linfopénia (<1000)	
Trombocitopénia (<100.000)	

Abreviaturas: ANA, anticorpo anti-nuclear; Cr, creatinina; LE, lúpus eritematoso; Prot, Proteína;

Adaptado de Fallis A., *Harrison's Principles of Internal Medicine*. J Chem Inf Model. 2015;II(9):2126-2127.

Já a AR, é classicamente descrita como uma doença autoimune de etiologia desconhecida, em que os genes e o ambiente contribuem para o seu desenvolvimento(25).

Em 2010, foram revistos os critérios de classificação da AR do American College of Rheumatology (ACR) de 1987 por uma colaboração entre o ACR e a European League Against Rheumatism (EULAR), numa tentativa de melhorar o diagnóstico precoce e, assim iniciar um tratamento precoce. Da aplicação dos novos critérios (Tabela 2) origina-se um score de 0-10, sendo que um score ≥ 6 preenche os requisitos para AR definitiva.

Estes critérios servem para identificar os doentes no início da doença, que apresentam uma alta probabilidade de evolução para doença crónica com sinovite persistente e lesão articular(37).

Tabela 2- Critérios de classificação da artrite reumatóide

		Score
Envolvimento articular	1 grande articulação (ombro, cotovelo, anca, joelho, tornozelo)	0
	2-10 grandes articulações	1
	1-3 pequenas articulações (MCF, IFP, IF do polegar, MTF, punhos)	2
	4-10 pequenas articulações	3
	>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Serologia	FR negativo e anti-CCP negativo	0
	FR fracamente positivo ou anticorpos anti-CCP fracamente positivos (≤ 3 vezes ULN)	2
	FR altamente positivo ou anticorpos anti-CCP altamente positivos (> 3 vezes ULN)	3
Reagentes de fase aguda	PCR normal e VS normal	0
	PCR anormal ou VS anormal	1
Duração dos sintomas	< 6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Abreviaturas: CCP, péptido citrulinado cíclico; FR, fator reumatóide; IF, interfalângica; IFP, interfalângica proximal; MCF, metacarpofalângica; MTF, metatarsofalângica; PCR, proteína C reativa; ULN, limite superior da normalidade.

Adaptado de Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi:10.1002/art.27584

A média de critérios de classificação de LES e AR presentes nos doentes com rúpus é de 5,35 e 5,9, respetivamente(3). No entanto, é importante referir que os critérios utilizados nesses estudos são anteriores aos atuais, embora sejam semelhantes.

Nos casos clínicos descritos o número de critérios de LES e AR foi 7 e 9 na primeira doente e 4 e 6 na segunda doente, respetivamente.

Achados laboratoriais

A proteína C reativa (PCR) é normalmente usada como marcador inflamatório e está envolvida na eliminação de células necróticas e apoptóticas. Enquanto que na AR os níveis de PCR estão diretamente relacionados com a atividade da doença, no LES habitualmente a PCR não está elevada, mesmo quando a doença está ativa. Já no rúpus, os doentes têm concentrações séricas de PCR significativamente mais elevadas que

aquelas encontradas em doentes com LES e artrite não-erosiva (14.5 vs 0.8 mg/L, respetivamente; $p=0.01$), o que sugere que a PCR possa ser um agente patogénico ativo em adição à sua utilidade como marcador serológico para a artrite erosiva nos doentes com LES(38).

Laboratorialmente, podemos encontrar nos doentes com rúpus um aumento da PCR e VS que são significativamente maiores em comparação com os doentes com LES, no entanto não se observam diferenças dos valores de VS quando comparados com os doentes com AR(11).

Estudos prévios demonstraram que os anticorpos anti-DNA de dupla cadeia (dsDNA), anti-Smith (Sm), ambos altamente específicos de LES, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti-ribonucleoproteína (RNP), anti-cardiolipina, anti-péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP) e fator reumatóide podem ser positivos nos doentes com rúpus(33,39), sendo que os anticorpos anti-dsDNA e anti-CCP têm uma elevada prevalência neste síndrome(40). Já os anticorpos anti-Ro/SSA, anti-La/SSB são menos prevalentes nos doentes com artropatia erosiva em comparação com os doentes com os doentes com artropatia não-erosiva(33).

Os anticorpos anti-CCP são mais específicos (96-98%) que o FR no seu diagnóstico(41,42). Os anti-CCP também podem estar presentes nos doentes com LES(43) e há estudos que sugerem que podem predispor a uma artrite erosiva nestes doentes(44,45). Vários estudos demonstraram que o aparecimento de anticorpos anti-CCP e de FR nos doentes com AR podem preceder em anos os sintomas clínicos(46,47), sendo que o período em que os anti-CCP e FR precedem o diagnóstico de AR aumenta à medida que aumenta a idade no momento do diagnóstico(48). Existe uma forte correlação entre o aumento dos níveis de anticorpos anti-CCP e o síndrome de rúpus, uma vez que a presença destes anticorpos aumenta 18 a 28 vezes o risco de desenvolvimento de artrite erosiva em doentes com LES(20,38).

A prevalência de anti-CCP, nos doentes com rúpus, varia entre 57 e 100%(44). Outros estudos demonstram a presença de anti-CCP em 50-60% dos doentes com artrite erosiva e 0-3% naqueles com artrite não-erosiva, com um Odds Ratio para artrite erosiva de 28,5 ($p<0,001$)(38).

Já o FR foi encontrado em 71-100% dos doentes com rúpus, em 42-60% doentes com LES com artrite erosiva, e em 33% dos doentes com LES com artrite não erosiva(20,38,44,49), com um Odds Ratio para artrite erosiva de 6,3 ($p = 0,02$)(20).

Também os anticorpos anti-RA33 foram encontrados em 70% dos doentes com LES com artropatia erosiva e em 28% dos doentes com artropatia não-erosiva(36).

Está descrito que o FR pode ter um papel protetor na lesão do órgão o que pode explicar a diminuição da prevalência de envolvimento renal nos doentes com rúpus. Isto deve-se à ligação do FR aos complexos antigénio-anticorpo impedindo assim a sua deposição(3).

Vários estudos demonstraram que os doentes com rúpus têm um aumento da prevalência de anticorpos anti-fosfolípidos, assemelhando-se aos doentes com LES. Um estudo realizado em doentes mexicanos com rúpus demonstrou que os anticorpos estavam presentes em 66% dos doentes e que em 50% destes estavam presentes em títulos elevados(3).

Simón et al. (3) and Amezcua-Guerra et al.(44) reportaram que a prevalência de anticorpos anti-Sm é relativamente baixa tanto nos doentes com rúpus como nos doentes com LES.

Foi também relatado um aumento dos anticorpos anti-colagénio tipo II em 73% dos doentes com rúpus(50). Este tipo de colagénio é principalmente encontrado na cartilagem hialina, o que traduz uma maior prevalência de lesão da cartilagem em vez de erosão óssea nos doentes com rúpus(33).

No 1º caso clínico, a doente apresentava os anticorpos ANA, anti-dsDNA, anticoagulante lúpico e anti-SSA positivos, assim como FR e anti-CCP positivos e aumento da PCR e VS. Já a 2ª doente apresentava os anticorpos anti-dsDNA e antifosfolípidos positivos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e anti-β2 glicoproteína I), assim como o anticorpo anti-CCP e aumento da PCR. Este padrão laboratorial é consistente com um padrão misto entre LES e AR, reforçando o diagnóstico de rúpus.

Apesar de ambas as doentes apresentarem anticorpos anti-fosfolípidos positivos, nenhuma delas apresentava manifestações de síndrome anti-fosfolipídico, nomeadamente fenómenos tromboembólicos ou morbidade gestacional, o que também está reportado no rúpus.

Achados imagiológicos

A radiografia simples pode revelar escassas erosões articulares assimétricas e colapso não erosivo do carpo em doentes com LES, enquanto que erosões articulares,

especialmente as do processo estilóide do cubital, pseudoquistos e diminuição do espaço interarticular, que são características associadas à AR, estão presentes em 25% dos doentes com rúpus(4,34). A osteopénia justa-articular é um achado comum quer na AR quer no LES, encontrando-se também presente na maioria dos doentes com rúpus(4). Tanto no LES como na AR, a ultrassonografia mostrou ser mais sensível que a radiografia na deteção de erosões ósseas. Para doentes com erosões na ultrassonografia, o atraso médio entre a radiografia das mãos e a ultrassonografia foi de 3,4 meses(51).

Em alguns casos, as erosões articulares podem não ser visualizáveis na radiografia convencional, especialmente em doentes com início de doença recente. Métodos mais sensíveis como a ressonância magnética e a ultrassonografia de alta resolução com doppler permitem detetar as erosões mais precocemente(34). Para além disso, permitem uma melhor caracterização das alterações articulares, devendo ser usados mesmo após a deteção das erosões na radiografia(52). Mosca et al. (53) avaliaram a prevalência e as características do comprometimento articular em 102 doentes com LES, documentando a tendência dos médicos em subestimar a gravidade do envolvimento articular. Eles também provaram que a avaliação da ultrassonografia demonstra uma alta prevalência de comprometimento articular e tendíneo também em pacientes sem sinais clínicos e a RM mostrou uma alta prevalência de danos, sugerindo que o envolvimento da articulação no LES é mais grave do que o esperado.

Segundo um estudo, que avaliou erosões ósseas através de ultrassonografia, a localização mais frequente das erosões nos doentes com rúpus são a articulações metacarpo-falângicas do 2º e 5º dedos e o punho(54).

O facto de nenhuma das doentes apresentar erosões na radiografia das mãos e/ou ecografia articular pode dever-se à curta duração da doença, uma vez que, segundo Bywaters(55) após 2 anos deverá ser possível visualizar erosões na radiografia, visualizando-se mais cedo na ressonância magnética(56).

Tratamento

Existem poucos dados disponíveis acerca do tratamento do rúpus. Uma vez que é uma doença que afeta uma minoria de doentes não existe evidência sobre a eficácia e segurança do tratamento. O objetivo de qualquer tratamento de artrite ou artralgia é reduzir a inflamação e a dor e melhorar a qualidade de vida.

O uso intermitente de anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's) é frequente para alívio sintomático da artropatia nos doentes com LES, mas não altera a progressão da doença, assim como o uso de doses baixas a moderadas de corticosteróides.

Para além dos AINE's e dos corticosteróides, os fármacos mais frequentemente usados no tratamento do rúpus são os fármacos anti-reumáticos modificadores de doença (DMARD's). Estes fármacos são usados para prevenir a progressão para artrite erosiva(12). O DMARD mais usado no tratamento da AR é o metotrexato, podendo ser usado em monoterapia ou combinação com outros DMARD's(57). Já no LES o fármaco gold-standard é a hidroxicloroquina(58), no entanto o metotrexato também se mostrou eficaz no LES, reduzindo a atividade da doença, principalmente nos doentes com artrite ativa ou manifestações cutâneas e reduzindo a dose de corticosteróides(59).

Existem vários DMARD's eficazes no rúpus, nomeadamente o metotrexato, a leflunamida(12), a hidroxicloroquina, micofenolato de mofetil(15) e ciclosporina(60). Frequentemente é usada a associação de metotrexato com hidroxicloroquina(61).

Nos doentes refratários aos DMARD's, está demonstrado que o rituximab, um anticorpo monoclonal dirigido ao CD20, pode ser uma opção terapêutica segura e eficaz, uma vez que é efetivo na artrite, com redução do DAS28, assim como nas manifestações de LES, com melhoria do SLEDAI, para além disso são poupadores de corticóides(62,63). Os anticorpos anti-TNF α também diminuem o DAS28 e o SLEDAI e permitem ainda diminuir a dose média de corticóides, com um perfil de tolerância aceitável em doentes com artrite refratária(64).

O abatacept, uma proteína de fusão solúvel que modula seletivamente os sinais co-estimulatórios e as interações entre células T ativadas e células apresentadoras de antígenos (APCs), tem-se mostrado eficaz não apenas na indução da remissão da artrite, mas também na redução da produção de autoanticorpos no LES, podendo ser usado nos doentes com rúpus cuja artrite é refratária ao metotrexato (65). O belimumab, um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana que se liga e inibe o estimulador solúvel de linfócito B humano (BLys), parece ser efetivo na remissão do envolvimento

cutâneo e articular e na redução da produção de autoanticorpos nos doentes com LES(66).

No 1º caso clínico, a doente iniciou prednisolona na dose de $\frac{1}{2}$ mg/Kg/dia, hidroxicloroquina 400mg/dia e Anti-Inflamatório Não Esteróide (AINE), com remissão parcial do quadro, pelo que se iniciou metotrexato, seguindo-se remissão completa do quadro.

A 2ª doente iniciou também um AINE (naproxeno, inicialmente 500mg 2id, depois em SOS) e hidroxicloroquina 400mg, com remissão clínica quase completa do quadro. Embora neste caso o metotrexato esteja provavelmente indicado, não foi ainda iniciado.

Prognóstico

O prognóstico do rúpus depende da lesão de órgão interno, mas tipicamente é melhor que no LES e pior que na AR(25).

Quanto maior o número de critérios diagnósticos de LES, maior o risco de mortalidade na população com rúpus. A mortalidade também aumenta à medida que aumenta o tempo após o diagnóstico(67). A presença de 4 ou mais de critérios diagnósticos de LES em doentes com diagnóstico de AR prévio está associada a um risco de morte duas vezes aumentado(5). Parece assim, que dos 2 casos apresentados, a 1ª doente tem pior prognóstico.

Entre as várias características clínicas do rúpus, a proteinúria e a trombocitopénia estão significativamente associadas a um aumento do risco de mortalidade(67).

Conclusão

O rúpus é uma doença que cursa com manifestações de LES e AR e, apesar de ser pouco frequente, é importante reconhecê-la. Como vários autores têm demonstrado, as manifestações de LES e de AR podem distanciar no tempo. Pondera-se assim se uma revisão nos critérios diagnósticos desta síndrome não poderia resultar no diagnóstico dum maior número de casos, bem como no seu diagnóstico mais precoce. Em particular, parece-nos razoável considerar o diagnóstico de rúpus em doentes com LES e artrite erosiva, mesmo sem preencher critérios de AR. Admitindo que esta síndrome é, de facto infra-diagnosticado e que um maior número de casos poderia ser identificado, tal poderia ajudar a aferir terapêuticas e a estabelecer protocolos terapêuticos podendo estes contemplar, por exemplo, a introdução precoce de metotrexato.

A destacar ainda o impacto psicológico do diagnóstico. Informar um doente que tem LES (doença que a sociedade em geral associa a elevada morbi-mortalidade), provavelmente terá maior impacto do que informá-lo que tem rúpus e que este habitualmente tem um prognóstico melhor do que LES.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à Dra. Ana Paula Vilas, pela disponibilidade, atenção e pelos conselhos que me concedeu. Quero agradecer especialmente por me ter acolhido e orientado e por me ter arranjado um tema que fosse de encontro aos meus interesses. Sem o seu apoio e confiança a concretização deste trabalho não teria sido possível.

À Clínica Universitária de Medicina II, dirigida pelo Professor Doutor Rui Vitorino, pela aceitação da minha candidatura à realização da tese de Mestrado nesta área da Medicina.

Quero ainda agradecer aos meus amigos, com quem partilhei os bons e maus momentos, pelo apoio, companheirismo e principalmente, pela amizade.

Ao Carlos por ser o meu porto de abrigo, pela paciência e por estar sempre ao meu lado.

E por último, à minha família pelo apoio incondicional, pelos sacrifícios que tiveram de fazer e por acreditarem em mim, sempre.

Um enorme agradecimento do fundo do meu coração.

Bibliografía

1. Toone E, Irby R, P. E. (1960) The cell LE in rheumatoid arthritis., *Am J Med Sci*, **240**, 599 – 608.
2. PH, S. *Systemic lupus erythematosus in Cecil-Loeb*; Philadelphia, 1971.
3. Simón, J., Granados, J., Cabiedes, J., et al. (2002) Clinical and immunogenetic characterization of Mexican patients with ‘ Rhupus ,’ *Lupus*, **11**, 287–292.
4. Fernández, A., Quintana, G. and Rondón, F. (2006) Lupus arthropathy : a case series of patients with rhupus, *Clin. Rheumatol.*, **25**, 164–167.
5. Amezcua-Guerra, L. (2009) Overlap between systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: Is it real or just an illusion?, *J. Rheumatol.*, **36**, 4–6.
6. Panush, R. S., Lawrence, N., Longley, S., et al. (1988) “Rhupus” Syndrome, *Arch. Intern. Med.*, **148**, 1633–1636.
7. Messuti, L., Zoli, A., Gremese, E., et al. (2014) Joint Involvement in SLE: the Controversy of RHUPUS, *Int. trends Immun.*, **2**, 155–161.
8. McInnes, I. (2011) The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis, *N. Engl. J. Med.*, **365**, 2205–19.
9. Rees, F., Doherty, M., Grainge, M., et al. (2016) The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012, *Ann. Rheum. Dis.*, **75**, 136–141.
10. Carrillo-ñáñez, L., Huaranga-marcelo, J. and Carrillo-garcia, P. (2012) Rhupus en un paciente varón, *Rev. la Soc. Peru. Med. Interna*, **25**.
11. Tani, C., D’Aniello, D., Sedie, A. D., et al. (2013) Rhupus syndrome: Assessment of its prevalence and its clinical and instrumental characteristics in a prospective cohort of 103 SLE patients, *Autoimmun. Rev.*, **12**, 537–541.
12. Li, J., Wu, H., Huang, X., et al. (2014) Clinical Analysis of 56 Patients with Rhupus Syndrome: Manifestations and Comparisons With Systemic Lupus Erythematosus, *Medicine (Baltimore)*, **93**, 1–5.
13. Ziaee, V., Moradinejad, M. H., Bayat, R., et al. (2013) RHUPUS Syndrome in Children : A Case Series and Literature Review, *Case Rep. Rheumatol.*, **2013**, 10–13.
14. Abarca-Acuña, B., Atamari-Anahui, N. and Contreras-sotomayor, S. (2015) Rhupus, un síndrome poco frecuente: Reporte de un caso, *Rev. Medica Hered.*, **26**, 51–54.

15. Benavente, E. P. I. and Paira, S. O. (2011) Rhupus: descripción de 4 casos, *Reumatol. Clin.*, **7**, 333–335.
16. Vyse, T. J. and Kotzint, B. L. (1996) Genetic basis of systemic lupus erythematosus, *Autoimmunity*, **8**, 843–851.
17. Seldin, M. F., Amos, C. I., Ward, R. Y. K., et al. (1999) The genetics revolution and the assault on Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheum.*, **42**, 1071–1079.
18. Tezenas Du Montcel, S., Michou, L., Petit-Teixeira, E., et al. (2005) New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility, *Arthritis Rheum.*, **52**, 1063–1068.
19. Van Der Helm-Van Mil, A. H. M., Verpoort, K. N., Breedveld, F. C., et al. (2006) The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, **54**, 1117–1121.
20. Chan, M. T., Owen, P., Dunphy, J., et al. (2008) Associations of erosive arthritis with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and MHC Class II alleles in systemic lupus erythematosus., *J. Rheumatol.*, **35**, 77–83.
21. Devrimsel, G. and Serdaroglu Beyazal, M. (2018) Three Case Reports of Rhupus Syndrome: An Overlap Syndrome of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, *Case Rep. Rheumatol.*, **2018**, 1–3.
22. Orozco, G., Eyre, S., Hinks, A., et al. (2011) Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus., *Ann. Rheum. Dis.*, **70**, 463–468.
23. Anaya, J.-M., Gómez, L. and Castiblanco, J. (2006) Is there a Common Genetic Basis for Autoimmune Diseases?, *Clin. Dev. Immunol.*, **13**, 185–195.
24. Edwards, J. C. W. and Cambridge, G. (2006) B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases, *Nat. Rev. Immunol.*, **6**, 394–403.
25. Akpinar, Y. and Yalcin, Ü. K. (2017) Rhupus syndrome: a case report, *Acta Dermatovenereologica Alp. Pannonica Adriat.*, **26**, 77–79.
26. Chavele, K. and Ehrenstein, M. R. (2011) Regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *FEBS Lett.*, **585**, 3603–3610.
27. Lozada-Navarro, A. and Castillo-Martínez, D. (2018) An imbalance in the T-helper phenotypes displayed by senescent CD4+CD28null T cells is associated with erosive arthritis (rhupus syndrome) in systemic lupus erythematosus, *Lupus*, **0**, 1–6.

28. Namekawa, T., Wagner, U. L. F. G., Goronzy, J. J., et al. (1998) Functional subsets of CD4 T cells in rheumatoid synovitis, *Arthritis Rheum.*, **41**, 2108–2116.
29. Gerli, R., Schillaci, G. and Giordano, A. (2004) CD4+CD28– T Lymphocytes Contribute to Early Atherosclerotic Damage in Rheumatoid Arthritis Patients, *J. Am. Heart Assoc.*, **109**, 2744–2748.
30. Shea, J. J. O., Ma, A. and Lipsky, P. (2002) Cytokines and autoimmunity, *Immunology*, **2**, 37–45.
31. Sundaramurthy, S. G., Karsevar, M. P. and Vollenhoven, R. F. van (1999) Influence of Hormonal Events on Disease Expression in Patients with the combination of Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis, *J. Clin. Rheumatol.*, **5**, 9–16.
32. Alarcón-Segovia D, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, Iglesias A, De los Reyes V, H.-O. J. (1988) Deforming arthropathy of the hands in systemic lupus erythematosus., *J. Rheumatol.*, **15**, 65–9.
33. Alfadhli, S. and Nizam, R. (2014) Rhupus : A crosswalk between lupus and rheumatoid arthritis, *OA Arthritis*, **2**, 1–5.
34. Pipili, C., Sfritzeri, A. and Cholongitas, E. (2008) Deforming arthropathy in systemic lupus erythematosus, *Eur. J. Intern. Med.*, **19**, 482–487.
35. Pichilingue G., Campos J., Z. J. (2011) Características clínicas y hallazgos histopatológicos de glomerulonefritis lúpica, *Acta Medica Peru.*, **28**, 79–81.
36. Cohen, M. R., Steiner, G., Smolen, J. S., et al. (1998) Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: an analysis of a distinct clinical and serological subset, *Br. J. Rheumatol.*, **37**, 421–424.
37. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jamenson L, L. J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*; 2015; Vol. II.
38. Amezcua-Guerra, L. M., Márquez-Velasco, R. and Bojalil, R. (2008) Erosive arthritis in systemic lupus erythematosus is associated with high serum C-reactive protein and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, *Inflamm. Res.*, **57**, 555–557.
39. Sarkar, S. and Saha, K. (2012) Bilateral acute lupus pneumonitis in a case of rhupus syndrome, *Lung India*, **29**, 280.
40. Shovman, O. and Langevitz, P. (2015) Rhupus ; unusual presentations, *Clin. Rheumatol.*, **34**, 2041–2046.
41. Klareskog, L., Padyukov, L., Rönnelid, J., et al. (2006) Genes, environment and

- immunity in the development of rheumatoid arthritis, *Curr. Opin. Immunol.*, **18**, 650–655.
42. Schellekens, G. A., Visser, H., De Jong, B. A. W., et al. (2000) The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide, *Arthritis Rheum.*, **43**, 155–163.
 43. Skare, T. L., Nisihara, R., Barbosa, B. B., et al. (2013) Anti-CCP in systemic lupus erythematosus patients: A cross sectional study in Brazilian patients, *Clin. Rheumatol.*, **32**, 1065–1070.
 44. Amezcua-Guerra, L. M., Springall, R., Marquez-Velasco, R., et al. (2006) Presence of antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients with “rhus”: A cross-sectional study, *Arthritis Res. Ther.*, **8**, 1–5.
 45. Zhao, Y., Li, J., Li, X. xia, et al. (2009) What can we learn from the presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus?, *Jt. Bone Spine*, **76**, 501–507.
 46. Nielen, M. M. J., Van Schaardenburg, D., Reesink, H. W., et al. (2004) Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis: A Study of Serial Measurements in Blood Donors, *Arthritis Rheum.*, **50**, 380–386.
 47. Rantapää-Dahlqvist, S., De Jong, B. A. W., Berglin, E., et al. (2003) Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis, *Arthritis Rheum.*, **48**, 2741–2749.
 48. Majka, D. S., Deane, K. D., Parrish, L. A., et al. (2008) Duration of preclinical rheumatoid arthritis-related autoantibody positivity increases in subjects with older age at time of disease diagnosis, *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 801–807.
 49. Rodríguez-Reyna, T. S. and Alarcón-Segovia, D. (2005) Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity, *Autoimmunity*, **38**, 219–223.
 50. Brand, C. A., Rowley, M. J., Tait, B. D., et al. (1992) Coexistent rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus : clinical , serological , and phenotypic features, *Ann. Rheum. Dis.*, **51**, 173–176.
 51. Salliot, C., Denis, A., Dernis, E., et al. (2018) Ultrasonography and detection of subclinical joints and tendons involvements in Systemic Lupus erythematosus (SLE) patients: A cross-sectional multicenter study, *Jt. Bone Spine*, **85**, 741–745.
 52. Murphy, G. and Isenberg, D. A. (2012) SLE-associated arthropathy: truly a benign entity?, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **8**, 695–696.
 53. Mosca, M., Tani, C., Carli, L., et al. (2015) The role of imaging in the evaluation

- of joint involvement in 102 consecutive patients with systemic lupus erythematosus, *Autoimmun. Rev.*, **14**, 10–15.
54. Piga, M., Saba, L., Gabba, A., et al. (2016) Ultrasonographic assessment of bone erosions in the different subtypes of systemic lupus erythematosus arthritis: comparison with computed tomography, *Arthritis Res. Ther.*, **18**, 1–9.
 55. Bywaters EGL (1975) Jaccoud's syndrome: a sequel to the joint involvement of systemic lupus erythematosus., *Clin Rheum Dis*, **1**, 48.
 56. Ostendorf, B., Scherer, A., Specker, C., et al. (2003) Jaccoud' s Arthropathy in Systemic Lupus Erythematosus, *Arthritis Rheum.*, **48**, 157–165.
 57. Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., et al. (2017) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, *Ann. Rheum. Dis.*, **76**, 960–977.
 58. Ruiz-Irastorza, G. and Khamashta, M. (2008) Hydroxychloroquine : the cornerstone of lupus therapy, *Lupus*, **17**, 271–273.
 59. Sakthiswary, R. and Suresh, E. (2014) Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy, *Lupus*, **23**, 225–235.
 60. Seo, S., Lee, S., Park, D., et al. (2011) Successful treatment using cyclosporine in a patient with rhupus complicated by aplastic anaemia: a case report and review of the literature, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **29**, 708–711.
 61. Devrimsel, G. and Beyazal, M. S. (2018) Three Case Reports of Rhupus Syndrome: An Overlap Syndrome of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus, *Case Rep. Rheumatol.*, **2018**, 10–13.
 62. Piga, M., Gabba, A., Cauli, A., et al. (2013) Rituximab treatment for “rhupus syndrome”: Clinical and power-Doppler ultrasonographic monitoring of response. A longitudinal pilot study, *Lupus*, **22**, 624–628.
 63. Andrade-Ortega, L., Irazoque-Palazuelos, F., Muñoz-López, S., et al. (2013) Eficacia y tolerabilidad de rituximab en el tratamiento de pacientes con rhupus, *Reumatol. Clin.*, **9**, 201–205.
 64. Danion, F., Sparsa, L., Arnaud, L., et al. (2017) Long-term efficacy and safety of antitumour necrosis factor alpha treatment in rhupus : an open-label study of 15 patients, *Rheum. Musculoskelet. Dis.*, 1–7.
 65. Ikeda, K., Sanayama, Y., Makita, S., et al. (2013) Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus, *Clin. Dev. Immunol.*, **2013**.

66. Navarra, S. V, Guzmán, R. M., Gallacher, A. E., et al. (2011) Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial, *Lancet*, **377**, 721–731.
67. Icen, M., Nicola, P. J., Maradit-kremers, H., et al. (2009) Systemic Lupus Erythematosus Features in Rheumatoid Arthritis and Their Impact on Overall Mortality, *J. Rheumatol.*, **36**, 50–57.